

NAU NOM VE U MEDICINSKG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 13.06.2016. godine, Odlukom broj 5940/16, imenovana je Komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Ispitivanje povezanosti metaboli kog sindroma sa kolorektalnim karcinomom“

kandidata dr Jasne Ga i , zaposlene u Klini ko bolni kom centru „Bežanijska kosa“u Beogradu. Mentor je Prof. dr Tomislav Randjelovi a komentor Prof. dr Vesna Dimitrijevi - Sre kovi

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

Prof. dr Milan Petakov, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu

Prof. dr Nebojša Ivanovi , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu profesor,

Doc.dr Bratislav Lazi , docent na Medicinskom fakultetu u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici.

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicinskog fakulteta slede i

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Jasne Ga i napisana je na ukupno 98 strana i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaklju ci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 29 tabela, 16 grafikona i 4 slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skra enica koriš enih u tekstu.

U **uvod**su opisane anatomske, histološke i fiziološke karakteristike kolona i rektuma ali je i definisan kolorektalni karcinom sa propratnim epidemiološkim podacima. Opisani su faktori rizika za kolorektalni karcinom kao i dijagnostika sa posebnim osvrtom na patohistološku

dijagnostiku i stadijume ove bolesti. Na adekvatan način je u potpunosti opisano lečenje ove vrste karcinoma sa isticanjem hirurškog tretmana. Definisan je zatim metabolički sindrom sa osvrtom na njegovu etiologiju, patofiziologiju uz detaljan opis kliničke slike i lečenja. Poseban deo uvoda i uvodnog dela obuhvataju parametri koji povezuju kancerogenezu i metabolički sindrom.

Ciljevi rada su precizno definisani. Obuhvataju ispitivanje faktora MS (obim struka, hipertenzija, hiperglikemija, hipertrigliceridemija i smanjenje vrednosti HDL-holesterola) i njihovu zastupljenost kod kolorektalnog karcinoma. Sledeći cilj rada je ispitivanje specifičnosti laboratorijskih parametara (krvna slika, biohemija) kod bolesnika koji imaju i metabolički sindrom i kolorektalni karcinom. Poslednji cilj odnosi se na posmatranje interakcije stadijuma kolorektalnog karcinoma i metaboličkog sindroma na nespecifične zapaljenske faktore i tumor markere za kolorektalni karcinom.

Materijal i metode je poglavlje u kome je navedeno da je sprovedena retrospektivna kohortna studija. Ispitivanjem je komparirana grupa bolesnika kod kojih je prisutan metabolički sindrom i grupa bolesnika bez prisustva parametara MS a svi bolesnici su operisani zbog kolorektalnog karcinoma. Klinička evaluacija obuhvatala je kliničku istoriju, fizikalni pregled, preoperativna merenja kao i sve metode dijagnostičkog standarda za karcinom kolorektuma uključujući: analize hemograma, biohemijske analize, serološke analize, ultrazvuk abdomena kao i kolonoskopiju sa biopsijom i patohistološkom verifikacijom, zatim skener i nuklearnu magnetnu rezonancu abdomena i male karlice. Operacije kolorektalnog karcinoma su odgovarajućim rekonstrukcijama je obavio tim hirurga Odseka za koloproktološku hirurgiju KBC „Bežanijska kosa“. Kriterijum za uključivanje u studiju je adekvatno dijagnostikovani i operisani karcinoma kolorektuma kod bolesnika oba pola, radikalnost operacije nije bila od presudnog značaja. MS je u ovoj studiji proučavan na osnovu National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III). Ova definicija obuhvata obim struka, krvni pritisak kao i vrednosti glikemije, triglicerida, HDL. Metabolički sindrom postoji ako je prisutno 3 od 5 navedenih kriterijuma. Postoperativno, na prvoj tromesečnoj kontroli praćeni su biohemijski i serološki parametri kao i skener i nuklearna magnetna rezonanca. Urađeno je i tromesečno merenje telesne težine, obima struka. U ovoj studiji korišćene su deskriptivne i analitičke statističke metode.

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **Literatura** sadrži spisak od 189 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Studija je obuhvatila 193 bolesnika s dijagnostikovanim kolorektalnim karcinomom, od kojih je 106imalometaboli kisindrom, a 87 bolesnika je bilo bez ovog sindroma. Prosječna starost svih bolesnika iznosila je $67,7 \pm 10,7$ godina. Ukupnog broja 110 sumuškog a 83 bolesnika ženskog pola. Između grupa po polu postoji statistički značajna razlika.

Na osnovu dobijenih rezultata, bolesnici s kolorektalnim karcinomom koji imaju metaboli kisindrom imaju značajno veću stopu metastaza u odnosu na bolesnike bez ovog sindroma. Ostali parametri poput rodojnih razlika i nepokazuju značajne razlike u distribuciji po grupama.

Karcinom kod naših ispitanika najčešće je bio lokalizovan u predelu rektuma i sigme (39,9% i 26,4%). Najviše analiziranih uzoraka kolorektalnog karcinoma imalo G2 stepen diferentovanosti (59,6%). Analizom stadijuma tumora po Dukes-u, uočava se da je najviše analiziranih uzoraka pripadalo stadijumu C (48,2%), a najmanje stadijumu D (2,6%). Analizirajući stadijume tumora po Astler Coller klasifikaciji, najveći broj uzoraka pripadao je stadijumu C (48,7%), a najmanje stadijumima A i D sa istom učestalošću od po 2,6%. Ne postoji statistički značajna razlika između pojedinih tipova diferentovanosti kolorektalnog karcinoma kao ni između stadijuma tumora po Dukes-u ili po Astler Coller-u i prisustva metaboličkog sindroma.

Analiza T komponente kod TNM klasifikacije ukazuje da je najviše uzoraka bilo svrstano u kategoriju T3 (70,5%), a najmanje u T1 kategoriju (2,1%). Analiza N komponente klasifikacije ukazuje da je najviše uzoraka tumora svrstano u N0 kategoriju (50,3%), dok ih je najmanje bilo u N3 kategoriji (0,5%). Analiza M komponente klasifikacije tumora ukazuje da je 47,6% ispitanika

bilo bez, dok su kod 43,5 % slučajeva metastaze bile prisutne. χ^2 testom nije utvrđena statistički značajna razlika u broju bolesnika sa kolorektalnim karcinomom koji su imali dijagnostikovani metabolički sindrom u pre i postoperativnom periodu. Naime, utvrđeno je statistički značajno smanjenje broja bolesnika sa metaboličkim sindromom i zastupljenost broja komponenti metaboličkog sindroma nakon tromese i postoperativnog perioda.

Ispitivanjem metaboličkog sindroma utvrđeno je statistički značajna razlika u broju bolesnika sa kolorektalnim karcinomom koji su imali dijagnostikovani metabolički sindrom u pre i postoperativnom periodu. Naime, utvrđeno je statistički značajno smanjenje broja bolesnika sa metaboličkim sindromom i zastupljenost broja komponenti metaboličkog sindroma nakon tromese i postoperativnog perioda.

Prosečne vrednosti antropometrijskih parametara su veće u grupi bolesnika preoperativno u odnosu na bolesnike kod kojih su merene vrednosti u tromese i postoperativnom periodu. Analizom ovih podataka t testom utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika između u ispitivanih grupa u masi, indeksu telesne mase i obimu struka, ali nema statistički značajne razlike po prosečnoj telesnoj visini. Analiza biohemijskih parametara za metabolički sindrom i krvnog pritiska ukazuje na statistički značajno smanjenje vrednosti sistolnog pritiska, glukoze, HDL-holesterola i triglicerida u postoperativnom u odnosu preoperativni period kod pacijenata sa metaboličkim sindromom.

Kada je ispitivan CRP kao zapaljenski parametar dobijeno je da su prosečne vrednosti CRP veće u grupi bolesnika sa metaboličkim sindromom ali da ne postoji statistički značajna razlika između u vrednosti. Vrednost CRP u trećem mesecu postoperativno bila je 2,27 puta manja u odnosu na merene vrednosti na prijemu.

U okviru istraživanja ispitivane su vrednosti tumor markera alfa fetoproteina, karcinoembriogenog antigena i karcinomskog antigena 19-9. Vrednost AFP neznatno povećana u grupi bolesnika sa metaboličkim sindromom. Dobijena razlika u vrednosti AFP između u ispitivanih grupa nije statistički značajna.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Metabolički sindrom je postao veliki problem savremenog doba jer mu su pre svega doprineli starenje populacije, način ishrane, stil života, urbanizacija (Souza MR et al., 2012; Savva SC et al., 2013; Yamada T et al., 2013). Iako je široko rasprostranjen i predstavlja globalni problem i dalje ne postoji jedinstvena definicija ovog poremećaja. Kriterijumi NCEP/ATP III su

formulisani tako da su jednostavniji i dostupniji kada je u pitanju primena u klinici i praksi, pa je ovo bio razlog zašto smo u našem istraživanju koristili ovu klasifikaciju. Na osnovu dosadašnjih istraživanja može se reći da MS i KRK imaju zajedničke faktore rizika poput gojaznosti i insulinske rezistencije (Chiu HM et al., 2007). Meta-analiza Esposito i saradnika pokazala je povišen rizik umerenog stepena za pojavu KRK kod oba pola sa MS (Esposito K et al., 2013). Životne navike poput pušenja i konzumiranja alkohola su dobro poznate kao potencijalni krivac za mnoge bolesti i tumore (Danaei G et al., 2005), što u našem istraživanju nije dovedeno u vezu sa pojavom MS ili KRK. Jedini parametar iz socio-demografskih karakteristika bila je gojaznost koja je povezana sa pojavom KRK, bez obzira na prisustvo MS.

Za postavljanje dijagnoze MS bolesnici moraju ispunjavati najmanje tri od pet poznatih kriterijuma (Lorenzo C et al., 2007). Rezultati ove studije su pokazali značajno povišen nivo krvnog pritiska (sistolnog i dijastolnog), koncentracije TG i značajno smanjenje nivoa HDL-H u grupi sa MS. Takođe, vrednosti ova tri parametra su se značajno razlikovala pre i tri meseca nakon hirurškog tretmana. Dve studije su takođe potvrdile povezanost visokog pritiska i kolorektalnog karcinoma (Ahmed RL et al., 2006; Colangelo LA et al., 2002). Rezultati meta-analize iz 2013. godine su pokazali da pacijenti sa visokim vrednostima TG i niskim vrednostima HDL-H posmatrani zasebno imaju manji rizik za KRK u poređenju sa uticajem MS (Esposito K et al., 2013). Pored navedenih parametara posmatrane su i ostale karakteristike MS - nivo glukoze i ITM ili obim struka. Ove osobine su bile značajno povišene pre operacije, sa značajnim smanjenjem posmatrano tri meseca nakon operacije. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)* je predložila da abdominalna gojaznost, merena kao obim struka ili odnos obima struk-kuk, predstavlja značajan faktor rizika za pojavu KRK (Ahmadi A et al., 2015). Dve meta-analize su potvrdile povišen rizik za KRK u bolesnika sa dijabetes mellitusom (DM) tip 2 (Larsson SC et al., 2005; Kramer HU et al., 2012).

Visceralno masno tkivo kao kumulativni i endokrini organ proizvodi hormone i citokine koji imaju zapaljenski i metabolički potencijal (Galic S et al., 2010). Hronična subklinička inflamacija proizilazi iz dejstva proinflamatornih citokina poreklom iz adipocita. Citokini indukuju jetru da proizvodi C-reaktivni protein (CRP), koji predstavlja protein akutne faze (Roberts DL et al., 2010). Rezultati nekoliko do sada objavljenih prospektivnih studija, koje su pokušale da ispituju korelaciju između koncentracije CRPa sa rizikom za KRK, sažeti su u tri meta-analize.

Prema njihovim rezultatima, povezanost KRK i CRP postoji (Zhou B et al.,2014; Heikkila K et al.,2009; Tsilidis KK et al.,2008). Rezultati naše studije su pokazali da je vrednost CRP bila veća kod bolesnika koji su imali dijagnostikovan i KRK i MS.

Još uvek ne postoji tumorski marker sa dovoljno visokom specifičnošću u koji bi se mogao koristiti u skriningu celokupne populacije za nastanak kolorektalnog karcinoma (Newton KF et al.,2012).Karcinoembriogeni antigen (CEA) je jedan od najčešće upotrebljivanih tumorskih markera koji se dovodi u vezu sa kolorektalnim karcinomom. Karbohidratni ili karcinomski antigen 19-9 (CA 19-9) je opisan kao dodatni tumor marker u praćenju kolorektalnog karcinoma (Koprowski H et al.,1979). Alfa-fetoprotein (AFP) se opisuje kao tumor marker u dijagnostikovanju tumora koji potiču iz organa koji se razvijaju iz tzv. endoderma zadnjeg creva, kao što je kolorektalni karcinom (Anzai H et al.,2015). U našem istraživanju su vrednosti AFP i CEA markera bile iznad granic njihove vrednosti u MS grupi,ali uprkos tome uočene razlike nisu bile statistički značajne u odnosu na grupu bez MS.Rezultati ispitivanih markera tri meseca nakon hirurške intervencije ukazuju na smanjenje vrednosti AFP i CEA u obe grupe bolesnika. Vrednosti CA 19-9 markera bile su veće u obe ispitivane grupe tri meseca nakon hirurške intervencije. Dosadašnja istraživanja na svetskom nivou nisu ispitivala potencijalnu razliku u vrednosti tumorskih biomarkera kod bolesnika sa kolorektalnim karcinomom kod kojih je dijagnostikovan i metabolički sindrom.Najnovija studija predložila je da CA 19-9 bude dovoljan prediktivni marker za recidiv i prognozu kod pacijenata sa IV stadijumom KRK (Sato H et al.,2016). U okviru analizirane literature samo je jedan rad ispitivao značajnost utvrđivanja nivoa CEA, AFP and CA 19-9 zajedno u dijagnostici KRK.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Jasna Gašić, Vesna Dimitrijević-Srećković, Dragan Gašić, Simona Petrićević, Branko Srećković, Bratislav Lazić, Aleksandar Djordjević, Blagoje Djukanović, Tomislav Randjelović : **The characteristic of metabolic syndrome pre- and postoperatively in patients with colorectal cancer.**Archives of biological sciences.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Ispitivanje povezanosti metaboli kog sindroma i kolorektalnog karcinomom“ dr Jasne Ga i , predstavlja originalni nau ni doprinos u razumevanju veze izmedju metaboli kog sindroma i kolorektalnog karcinoma. Istraživanjem je dokazano da postoji povezanost metaboli kog sindroma i njegovih komponenti sa kolorektalnim karcinomom. Svaki parametar metaboli kog sindroma nezavisno od ostalih može predstavljati faktor rizika za oboljevanje od kolorektalnog karcinoma. Isto tako, prisustvo tumora može uticati na pogoršanje ovih parametara. Ova studija je dalje pokazala da prisustvo kolorektalnog karcinoma i metaboli kog sindroma ne uti u na vrednostialanin aminotransferaze, aspartat aminotransferaze, alkalne fosfataze, direktnog i ukupnog bilirubina, ukupnih proteina, uree i kreatinina. CRP, kao marker inflamacije, predstavlja parametar pri postavljanju dijagnoze kolorektalnog karcinoma. Hirurški tretman tumora doveo je do zna ajnog smanjenja u broju bolesnika sa metaboli kim sindromom ali i do smanjenja koncentracije CRP, što dodatno govori u prilog ulozi zapaljenja u razvoju obe navedene bolesti. Tumor markeri (AFP, CEA i Ca19-9) koje smo ispitivali se nisu pokazali kao siguran izbor u okviru skrininga me u osobama koje se nalaze u rizi noj grupi za oboljevanje od kolorektalnog karcinoma, ali mogu biti od pomo i pri postavljanju dijagnoze ovog tumora. Obzirom da se njihove vrednosti nisu zna ajno smanjile tri meseca nakon hirurškog le enja, ovi parametri ne bi bili adekvatni za pra enje pacijenata nakon operacije. Neophodno je uiniti pore enje izme u vrednosti ovih tumor markera i nekih imidžing metoda pre i postoperativno kako bi se što ta nije mogla opisati povezanost hirurškog tretmana i vrednosti navedenih tumor markera. Budu a istraživanja, koja bi obuhvatala više ispitanika, treba da budu usmerena u pravcu otkrivanja me uzavisnosti kolorektalnog karcinoma i prisustva metaboli kog sindroma

Ova doktorska disertacija je ura ena prema svim principima nau nog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, nau ni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistemati no prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovaraju i zaklju ci.

Na osnovu svega navedenog a imaju i u vidu dosadašnji nau ni rad kandidata, komisija predlaže Nau nom ve u Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Jasne Ga i i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu , 06.07.2016.

lanovi Komisije:Mentor:

Prof. dr Milan Petakov Prof dr Tomislav Randjelovi

Prof. dr Nebojša Ivanovi **Komentor:**

Prof. dr Vesna Dimitrijevi -Sre kovi

Doc.dr Bratislav Lazi
